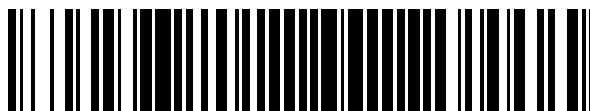


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 897**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2009 E 09739981 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2296633**

54 Título: **El uso de partículas de vehículo sólido para mejorar la procesabilidad de un agente farmacéutico**

30 Prioridad:

02.05.2008 US 49935
06.02.2009 US 150655
06.02.2009 US 150652

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.12.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

KOZIARA, JOANNA, M.;
MENNING, MARK, M.;
OLIYAI, REZA;
STRICKLEY, ROBERT, G.;
YU, RICHARD;
KEARNEY, BRIAN, P. y
MATHIAS, ANITA, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 553 897 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

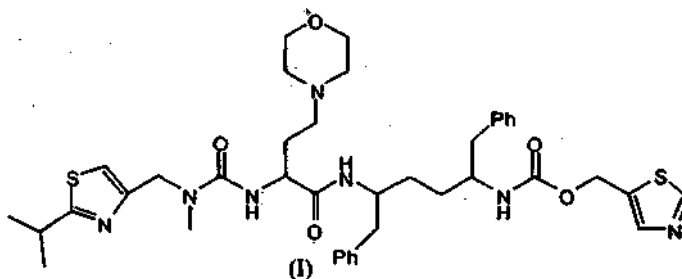
DESCRIPCIÓN

El uso de partículas de vehículo sólido para mejorar la procesabilidad de un agente farmacéutico

5 **Antecedentes de la invención**

10 El documento de patente WO 03/037379 analiza el uso de materiales granulares basados en dióxido de silicio producido de forma pirógena en ciertas composiciones farmacéuticas específicas. También se analizan adsorbatos que consisten en los materiales granulares y una sustancia adicional (por ejemplo, un componente farmacéuticamente activo).

15 El documento de patente WO 2008/010921 describe compuestos y composiciones farmacéuticas que mejoran la farmacocinética de un fármaco administrado de forma conjunta mediante la inhibición de la citocromo P450 monooxigenasa. Uno de tales inhibidores es el compuesto de fórmula (I).



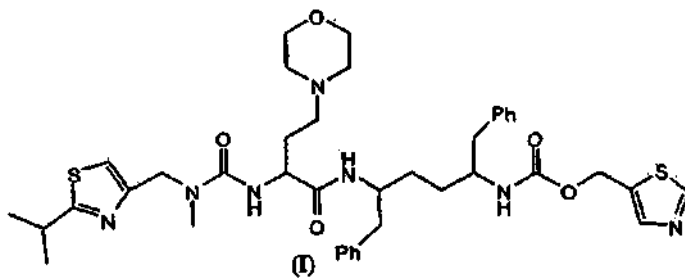
20 Desafortunadamente, las propiedades en el estado sólido del compuesto de fórmula (I) hacen difícil manipular y procesar en una escala grande. Por ejemplo, su baja temperatura de transición vítrea, higroscopia, y falta de cristalinidad, así como su naturaleza sin flujo libre lo convierte en particularmente difícil de procesar y formular (por ejemplo, en forma de un comprimido).

25 En la actualidad existe una necesidad de formulaciones mejoradas del compuesto de fórmula (I), y una necesidad en métodos mejorados para procesamiento y formulación del compuesto de fórmula (I) en una escala comercial. Tales procesos y métodos mejorados eliminarán una o más de las dificultades actuales asociadas con el procesamiento y la formulación del compuesto.

Sumario de la Invención

30 Cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con ciertas partículas de vehículo sólido (por ejemplo, derivados de sílice), la combinación resultante posee propiedades físicas inesperadamente mejoradas. Por ejemplo, a pesar del hecho de que tanto el compuesto de fórmula (I) como los materiales de partida de dióxido de silicio coloidal en el Ejemplo 2 tienen una naturaleza higroscópica, la combinación resultante tiene una higroscopia comparativamente baja. Además, la combinación resultante es un polvo de flujo libre, con valores de carga elevados para el compuesto de fórmula (I), estabilidad física y química aceptable, propiedades de liberación rápida de fármaco, y compresibilidad excelente. Por lo tanto, la combinación resultante se puede procesar fácilmente en formas de dosificación sólidas (por ejemplo, comprimidos), que poseen buenas propiedades de liberación de fármaco, baja friabilidad de comprimido, buena estabilidad química y física, y una cantidad baja de disolventes residuales. Las composiciones de la invención representan un avance significativo que facilita el desarrollo comercial del compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de infecciones víricas tales como VIH.

45 En consecuencia, en una realización, la invención proporciona una composición que comprende una pluralidad de partículas de vehículo sólido cada una de las cuales comprende dióxido de silicio y cada una de las cuales tiene una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas de vehículo sólido.

5 En otra realización la invención también proporciona un método que comprende la combinación de un compuesto de fórmula (I), un disolvente adecuado, y una pluralidad de partículas de vehículo sólido cada una de las cuales comprende dióxido de silicio para proporcionar una mezcla. Tal mezcla es útil para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I).

10 En otra realización la invención proporciona un comprimido que comprende: 1) un compuesto de fórmula (I) y 2) una pluralidad de partículas de vehículo sólido cada una de las cuales comprende dióxido de silicio.

En otra realización la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de vehículo sólido; un compuesto de fórmula (Ia); fumarato de tenofovir y disoproxilo; emtricitabina; y elvitegravir.

En otra realización, la invención proporciona métodos y mezclas intermedias que son útiles para preparar las composiciones de la invención.

20 La invención también proporciona una composición de la invención para uso en un método para inhibir el citocromo P-450 que comprende administrar una composición de la invención farmacéuticamente aceptable a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad de tal tratamiento.

La invención proporciona una composición de la invención para uso en terapia médica (por ejemplo, para uso en la inhibición del citocromo p-450 en un mamífero), así como el uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento útil para inhibir el citocromo P-450 en un mamífero, tal como un ser humano.

En otra realización la invención también proporciona composiciones preparadas con los métodos que se describen en el presente documento.

30

Breve descripción de las figuras

FIG. 1 Ilustra la preparación de una formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

35 FIG.2 Muestra datos de absorción de agua del Ejemplo 2 para una composición representativa de la invención.

FIG.3 Muestra datos de compresibilidad del Ejemplo 3 para una composición representativa de la invención.

FIG. 4 Ilustra la preparación de una formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

40 FIG. 5 Ilustra la preparación de una formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

FIG. 6 Ilustra la preparación de formulaciones farmacéuticas de la invención adicionales así como métodos de procesamiento adicionales de la invención.

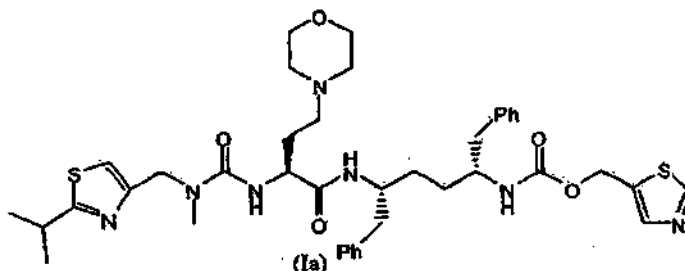
Descripción detallada de la invención

45

Los expertos en la materia observarán que los compuestos de fórmula (I) pueden existir y se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se debe observar que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de fórmula (I), que posee las propiedades útiles que se describen en el presente documento, conociéndose bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica con técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral.

55

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) que se incorporan las composiciones de la invención está enriquecido con un estereoisómero de fórmula (Ia):



5 que es (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-4-ilmetil)-3-metilureido)-4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo. En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida en un 85 ± 5 %. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida en un 90 ± 5 %. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida en un 95 ± 2 %. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida en un 99 ± 1 %. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es el estereoisómero puro de fórmula (Ia).

15 Vehículos Sólidos

El compuesto de fórmula (I) se combina con un vehículo sólido que es dióxido de silicio. La combinación resultante tiene propiedades físicas que permiten que se pueda formular más fácilmente que el compuesto precursor.

20 Algunos derivados de sílice para uso en las composiciones de la invención y métodos para preparar tales derivados de sílice incluyen los que se describen en el documento de patente WO 03/037379 y las referencias citadas en ese documento. Por lo general, estos derivados de sílice comprenden una sílice pirolítica hidrófila granular que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g (determinada de acuerdo con la norma DIN 66 131 con nitrógeno). Por lo general, los derivados de sílice también tienen un volumen de poro de 0,5 la 2,5 ml/g, en los que menos de un 5 % del volumen del poro global tiene un diámetro del poro inferior a 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Además, los derivados de sílice por lo general tienen un pH en el intervalo de 3,6 a 8,5 y una densidad compactada de 220 a 700 g/l.

30 Un material de sílice específico que es particularmente útil en las composiciones y métodos de la invención es AEROPERL® 300 (sílice pirolítica), que está disponible en Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Alemania. Sin embargo, también se pueden usar otros materiales que tienen propiedades físicas y químicas similares a las de los materiales de sílice que se describen en el presente documento.

35 En una realización de la invención, las partículas de sílice tienen un diámetro medio del grano de 20-40 micrómetros. En una realización de la invención, las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 150 m²/g. En una realización de la invención, las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 200 m²/g. En una realización de la invención, las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 250 m²/g. En una realización de la invención, las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 275 m²/g.

40 En las composiciones de la invención, el compuesto de fórmula (I) por lo general está revestido en los poros y en la superficie de las partículas de sílice pirolítica. Se ha determinado que hasta un 60 % (p/p) del compuesto de fórmula (I) se puede cargar por lo general en estas partículas de sílice. Esta capacidad de carga elevada es beneficiosa para aplicaciones farmacéuticas. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice es de un $20 \% \pm 15$ %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice es de un $50 \% \pm 10$ %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice es de un $45 \% \pm 15$ %. En una realización de la invención el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido entre el (peso del vehículo sólido, por ejemplo el derivado de sílice) en una composición es de 0,8 a 1,2. En otra realización de la invención el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido entre el (peso del vehículo sólido, por ejemplo el derivado de sílice) en una composición es $1,0 \pm 0,5$.

50 Las composiciones de la invención que son adecuadas para administración como agentes farmacéuticos por lo general comprenderán uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Carga

El compuesto de fórmula (I) se puede cargar en el vehículo sólido usando cualquier método adecuado. Por ejemplo el compuesto de fórmula (I) se puede cargar en el vehículo sólido mediante:

- 5 a) pulverización de una solución del compuesto (por ejemplo, una solución del compuesto en un disolvente alcohólico tal como etanol) en el vehículo sólido, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1 que sigue a continuación;
- 10 b) combinación del compuesto de fórmula (I), un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente volátil tal como diclorometano), y el vehículo sólido; evaporación del disolvente; y aislamiento del material sólido resultante; o
- 15 c) combinación del compuesto de fórmula (I) y un disolvente volátil adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano), y el vehículo sólido; adición de un antidisolvente (por ejemplo, un disolvente altamente no polar tal como hexano o heptano) y aislamiento del material sólido resultante (como se ilustra en el Ejemplo 4).

La Figura 1 ilustra la preparación de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con un método de la invención. El compuesto de fórmula (I) se puede combinar con un disolvente adecuado y una pluralidad de partículas de sílice para proporcionar una mezcla. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se puede combinar con el disolvente adecuado con mezcla simultánea. Por lo general, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice antes de la combinación es de aproximadamente un 50 % \pm 10 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice antes de la combinación es de un 20 % \pm 10 %. En otra realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de sílice antes de la combinación es de un 30 % \pm 10 %. Se puede usar cualquier disolvente en el que el compuesto de fórmula (I) sea soluble. Por lo general, el disolvente comprende un disolvente orgánico volátil, tal como, por ejemplo, un alcohol (C₁-C₆) (por ejemplo, etanol).

Como se ilustra en el Ejemplo 4 que sigue a continuación, un compuesto de fórmula (I) también se puede cargar en un material de sílice por disolución del compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una solución que comprende el Compuesto I; añadiendo partículas de sílice a la solución para proporcionar una mezcla; opcionalmente agitando o removiendo la mezcla; añadiendo un antidisolvente a la mezcla; y aislando la mezcla sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) en las partículas de sílice. Algunos disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos tales como cetonas (por ejemplo, acetona), alcoholes (por ejemplo, etanol) el hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano). Algunos disolventes adecuados incluyen disolventes altamente no polares (por ejemplo, hexano o heptano). La mezcla sólida final se puede aislar mediante cualquier técnica de separación adecuada (por ejemplo, filtración).

Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden combinar con la mezcla para proporcionar una segunda mezcla. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir cargas, aglutinantes, y agentes disgregantes. Para mejorar la procesabilidad de la mezcla en el proceso de granulación en medio acuoso posterior, puede ser beneficioso seleccionar cargas y disgregantes que sean compatibles con este proceso en medio acuoso. Por ejemplo, se encontró que la celulosa microcristalina (carga) y croscarmelosa sódica (agente disgregante) eran particularmente compatibles con el proceso de granulación en medio acuoso posterior. También se encontró que la hidroxipropil celulosa (aglutinante) era particularmente compatible con el proceso de granulación posterior. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de celulosa microcristalina con respecto al peso total de la segunda mezcla es de aproximadamente un 50 % \pm 20 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de hidroxipropil celulosa con respecto al peso total de la segunda mezcla es de un 2 % \pm 1 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de croscarmelosa sódica es de un 5 % \pm 2 %. Después de la adición de los excipientes farmacéuticamente aceptables, la segunda mezcla se puede mezclar, por ejemplo, usando una mezcladora mecánica, tal como un granulador de alto cizallamiento (Niro-Fielder, modelo PMA-25).

Se puede añadir agua a la segunda mezcla para proporcionar un granulado húmedo, que posteriormente se puede desaglomerar, por ejemplo con un tamiz de malla 20. El secado, por ejemplo usando una secadora de lecho fluido (Fluid Air, modelo 20), proporciona un material seco que comprende partículas sólidas. En una realización, el material seco tiene un contenido de humedad inferior a un 10,0 % como se determina mediante la pérdida en el secado (LOD). En otra realización, el material seco tiene un contenido de humedad inferior a un 5,0 % como se determina mediante la pérdida en el secado (LOD). En otra realización, el material seco tiene un contenido de humedad inferior a un 1,0 % como se determina mediante la pérdida en el secado (LOD). El tamaño de estas partículas se puede reducir, por ejemplo usando un tamiz de malla 40 o un molino adecuado (Quadro CoMilo, modelo 197/S) para proporcionar una tercera mezcla.

Un lubricante/sustancia de deslizamiento farmacéuticamente aceptable adecuado (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato cálcico, estearato de cinc, o almidón pregelatinizado) se puede combinar con la tercera mezcla para proporcionar una cuarta mezcla. En una realización, el porcentaje en peso de estearato de magnesio con respecto al peso total de la cuarta mezcla es de un 1 % \pm 0,5 %.

En una realización, la invención proporciona una composición preparada con los métodos que se describen en el presente documento. La invención también proporciona un producto preparado mediante cualquiera de las etapas del proceso que se describe en el presente documento.

5 Formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I)

En una realización la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) que se puede administrar a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en diversas formas adaptadas a la vía de administración elegida (por ejemplo, vía oral).

10 Por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden formar por compresión en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con el alimento en la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trocisco, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y obleas. Tales composiciones y preparaciones por lo general contendrán al menos un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, por supuesto, y puede estar convencionalmente entre un 2 % y un 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

25 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener los 30 siguientes: aglutinantes tales como hidroxipropil celulosa, povidona, o hidroxipropil metilcelulosa; cargas, tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón, manitol, o monohidrato de lactosa; un agente disgregante tal como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, o glicolato sódico de almidón; un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros estearatos metálicos; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo mencionado anteriormente, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes otros materiales diversos tales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, o cápsulas se pueden revestir con gelatina, polímeros, cera, goma laca o azúcar. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria por lo general será farmacéuticamente aceptable y básicamente no tóxico en las cantidades usadas. Además, las composiciones de la invención se pueden incorporar en preparaciones de liberación sostenida y dispositivos.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo, por vía transdérmica, por vía bucal, o por vía sublingual. En consecuencia, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que se formulan para tales días de administración tópica.

40 Algunas dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar por comparación de su actividad *in vitro*, y actividad *in vivo* en modelos animales. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y en otros animales, hasta seres humanos.

45 La cantidad de una composición de la invención necesaria para su uso en tratamiento variará con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y estado del paciente y por último se determinará de acuerdo con el criterio del médico o profesional médico que prescribe.

50 En general, sin embargo, una dosis adecuada del compuesto de fórmula (I) estará en el intervalo de 0,05 a 100 mg/kg, por ejemplo, de 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente en el intervalo de 0,05 a 10 mg/kg/día, lo más preferentemente en el intervalo de 0,05 a 5 mg/kg/día.

55 El compuesto se formula convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 5 mg a 500 mg, de 5 mg a 250 mg, o de 10 mg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). En una realización, la invención proporciona una composición que comprende 5, 25, o 100 mg de un compuesto de fórmula (I) formulado en una forma de dosificación unitaria que comprende adicionalmente partículas de vehículo sólido (por ejemplo, partículas de sílice), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

60 La capacidad de un compuesto de fórmula (I) para inhibir el citocromo P-450 se puede evaluar como se describe en el documento de patente WO 2008/010921.

Formulaciones de Combinación

65 Como se analiza en el documento de patente WO 2008/010921, el compuesto de fórmula (I) mejora la farmacocinética de un fármaco administrado de forma conjunta, por ejemplo, mediante la inhibición de la citocromo P-450 monooxigenasa. En consecuencia, en otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención

pueden comprender adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional usado en combinación con el compuesto de fórmula (I) puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo mediante enzimas del citocromo P450, especialmente la citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C 19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7.

En un ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente antiviral, por ejemplo, anti-VIH, anti-VHC, etc., agente antibacteriano, agente antifúngico, inmunomodulador, por ejemplo, inmunosupresor, agente antineoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de afecciones cardiovasculares y afecciones neurológicas.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier inhibidor de bomba de protones, antiépilépticos, AINES, agente hipoglucémico oral, antagonista de receptor de angiotensina II, sulfonilurea, bloqueador beta, antidepresivo, antipsicótico, o anestésico, o una combinación de los mismos.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier 1) antibiótico macrólido, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) antiarrítmico, por ejemplo, quinidina => 3-OH, 3) benzodiazepina, por ejemplo, alprazolam, diazepam => 3OH, midazolam, triazolam, 4) modulador inmune, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) antiviral para el VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamínico, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) bloqueador de canales de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide β -OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína- N-desmetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecán, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, paclitaxel, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplón, o zolpidem o una combinación de los mismos.

En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de vehículo sólido, and 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa del VIH, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores del VHC no nucleósidos, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa del VIH, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores del VHC no nucleósidos, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de vehículo sólido, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanólido A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido quicónico, derivados de ácido quicónico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunitina, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA

2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanólido A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (±FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, inmunitina, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicilN-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de vehículo sólido, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre las clases de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, e inhibidores de integrasa del VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados entre la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar entre diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre las clases de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, e inhibidores de integrasa del VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados entre la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar entre diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de vehículo sólido, y una combinación ternaria de agentes seccionados entre Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavirenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavirenz, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavirenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavirenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavirenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavirenz/darunavir, Fórmula (I)/efavirenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavirenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, y una combinación ternaria de agentes seccionados entre Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de

tenofovir y disoproxilo/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, and Fórmula (I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de vehículo sólido, y una combinación cuaternaria de agentes seccionados entre Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, and Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, y una combinación cuaternaria de agentes seccionados entre Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y

disoproxilo/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/fumarato de tenofovir y disoproxilo/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, and Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

Combinaciones

En una realización, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (I) se pueden usar solas, por ejemplo, para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa. En otra realización, las composiciones de la invención se pueden usar en combinación con otros principios o agentes terapéuticos activos. Preferentemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos se metabolizan o son accesibles al metabolismo oxidativo por enzimas del citocromo P450, por ejemplo, enzimas de monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

También se contempla que las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (I) se pueden administrar con cualquier otro agente o principio terapéutico activo que se metabólica de forma apreciable por enzimas de la citocromo P450 monooxigenasa, por ejemplo la citocromo P450 monooxigenasa 3A, reduciendo de este modo la cantidad o tasa a la que se metaboliza el otro agente o principio terapéutico activos, mediante lo cual mejora la farmacocinética del otro agente o principio terapéutico activo. Tales mejoras pueden incluir la elevación de los niveles de plasma en sangre del otro agente o principio terapéutico o el mantenimiento de un nivel de plasma en sangre más terapéuticamente eficaz en comparación con los niveles de plasma en sangre del otro agente o principio terapéutico administrado sin las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (I).

La administración conjunta de un compuesto de fórmula (I) con uno u otros agentes terapéuticos activos más por lo general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de fórmula (I) y uno u otros agentes terapéuticos activos más, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula (I) y uno u otros agentes terapéuticos activos más estén ambas presentes en el organismo del paciente.

- La administración conjunta incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de fórmula (I) antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno u otros agentes terapéuticos activos más, por ejemplo, administración de los compuestos de fórmula (I) en segundos, minutos, u horas después de la administración de uno u otros agentes terapéuticos activos más. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (I) se puede administrar primero, seguido de la administración en unos segundos o minutos de una dosis unitaria de uno u otros agentes terapéuticos activos más. Como alternativa, una dosis unitaria de uno u otros agentes terapéuticos más se puede administrar primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (I) en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (I) en primer lugar, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno u otros agentes terapéuticos activos más. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno u otros agentes terapéuticos activos más primero, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (I).
- 15 En otra realización más, la presente invención desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.
- 20 En otra realización más, la presente invención desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.
- 25 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.
- 30 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.
- 35 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.
- 40 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.
- 45 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.
- 50 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.
- 55 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.
- 60 En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.
- 65

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para aumentar los niveles de plasma en sangre de un fármaco que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, eficaz para inhibir la citocromo P450 monooxigenasa 3A.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, e inhibidores de CCR5.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, e inhibidores de CCR5.

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanólido A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo del ácido cafeico, tirstostina, derivados de tirstostina, quercetina, derivados de

quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, inmunítina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanólido A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivireno), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/ CR, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, inmunítina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

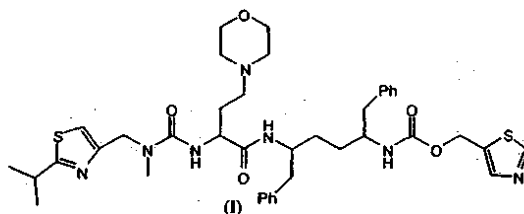
En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para el tratamiento de una infección por VHC que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (Infergen), reafterón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locterón, albuferón, rebif, interferón alfa Oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxina, nitazoxanida, (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, and VX-497 (merimepodib).

En otra realización más, la presente solicitud desvela una composición de la invención para uso en un método para el tratamiento de una infección por VHC que comprende administrar a un paciente, con necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (Infergen), reafterón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locterón, albuferón, rebif, interferón alfa Oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

Realizaciones específicas de la invención

Las realizaciones específicas identificadas en el presente documento son para ilustración.

- 5 En una realización específica, la invención proporciona un método que comprende la combinación del compuesto de fórmula (I):



- 10 un disolvente adecuado, y una pluralidad de partículas de vehículo sólido para proporcionar una primera mezcla; opcionalmente mezclar la primera mezcla; opcionalmente añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, una carga, un aglutinante y un disgregante) a la mezcla para proporcionar una segunda mezcla; opcionalmente añadir otro agente terapéutico a la mezcla;
- 15 opcionalmente mezclar la segunda mezcla; opcionalmente añadir agua a la segunda mezcla para proporcionar un granulado húmedo; opcionalmente desaglomerar el granulado húmedo; opcionalmente secar para proporcionar un material seco que comprende partículas sólidas; opcionalmente reducir el tamaño de las partículas sólidas para proporcionar una tercera mezcla; y
- 20 opcionalmente combinar la tercera mezcla y un lubricante farmacéuticamente aceptable para proporcionar una cuarta mezcla.

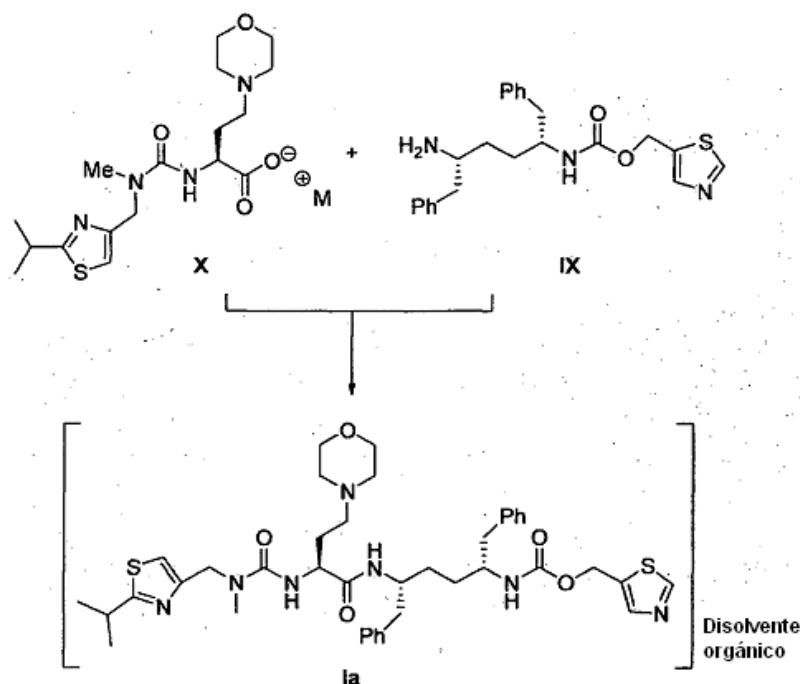
En una realización específica la invención proporciona la primera, segunda, tercera, o cuarta mezclas que se han descrito anteriormente.

- 25 En una realización específica la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g.

- 30 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos.

Preparación de a un Compuesto de Fórmula (Ia)

- 35 Un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo se puede preparar mediante acoplamiento de una sal ácida de fórmula X en la que M es un contraión con una amina de fórmula IX para formar la correspondiente amida de fórmula (Ia) como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/103949 (por ejemplo, véase la página 254).



Esta reacción de formación de amida se puede realizar en condiciones convencionales. Por ejemplo, ésta se puede realizar en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, EDC•HCl y HOBt). En el campo se conocen reactivos y condiciones de acoplamiento de amida adecuados. La reacción por lo general se puede realizar a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 20 °C. La solución de reacción final que contiene el compuesto de fórmula (Ia) en diclorometano (DCM) se puede usar directamente en los procesos ilustrados en la Figura 6 para proporcionar composiciones representativas de la invención, o la solución de diclorometano del compuesto se puede combinar con etanol y la mezcla resultante se puede destilar para retirar el diclorometano, dejando una solución del compuesto de fórmula (Ia) en etanol. Esta solución de etanol se puede combinar con las partículas de dióxido de silicio y evaporar (como se ilustra en la columna izquierda de la Figura 6) para proporcionar una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargado en partículas de dióxido de silicio. Como alternativa, la solución de diclorometano del compuesto se puede combinar con partículas de dióxido de silicio, se puede añadir un antidisolvente, y la mezcla resultante se puede filtrar y secar (como se ilustra en la columna derecha de la Figura 6) para proporcionar una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargado en partículas de dióxido de silicio.

Ejemplo 1. Preparación de una Composición Representativa de la Invención

Una solución del compuesto de fórmula (Ia) en etanol, preparada como se ha descrito anteriormente, se usó en la siguiente preparación.

1. Pesar 374 g de solución del compuesto (0,64 M) y los excipientes: 195,5 g de dióxido de silicio coloidal, 103,7 g de celulosa microcristalina, 10,2 g de hidroxipropil celulosa, 25,5 g de croscarmelosa sódica; y 5.1 g de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto basándose en la concentración de la solución y contenido de impurezas con una reducción simultánea en el peso de celulosa microcristalina.
2. Añadir dióxido de silicio coloidal a un granulador de alto cizallamiento de 3 l y pulverizar la solución de compuesto en el dióxido de silicio coloidal durante 6 a 8 minutos mientras que se mezcla el lecho de polvo con una velocidad del impulsor de 150 rpm.
3. Mezclar durante un periodo adicional de 2 minutos hasta distribuir uniformemente la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio coloidal.
4. Añadir celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y croscarmelosa sódica al granulador/mezcladora de alto cizallamiento y mezclar durante 1 minuto.
5. Granular en húmedo la mezcla combinada. Añadir agua purificada a la vez que se mezcla con el impulsor a 150 rpm y la troceadora a 1800 rpm para formar una granulación adecuada (de aproximadamente 250 a 300 g de agua). Después de adición de agua, amasar en un método con los mismos ajustes de impulsor y troceadora durante 1 minuto. Añadir agua adicional y realizar un amasado en húmedo extra, si fuera necesario, para completar la formación de gránulos.
6. Pasar la granulación húmeda a través de un molino o tamiz para desaglomerar cualquier conglomerado grande.
7. Transferir la granulación húmeda a la secadora de lecho fluido y secar los gránulos a una temperatura de

entrada de 75 °C. Secar los gránulos hasta no más de un 1,0 % de contenido de humedad tal como se determina mediante la pérdida en el secado (LOD).

8. Pasar la granulación seca a través de un molino con el impulsor girando a 1250 rpm con un tamiz de molino de abertura redonda de 0,032 pulgadas.

5 9. Añadir la granulación seca, molida a una mezcladora de volteo adecuadamente dimensionada.

10. Añadir estearato de magnesio a la granulación seca molida y mezclar durante 3 minutos para producir la mezcla de polvo final.

11. Comprimir la mezcla de polvo final en comprimidos usando una prensa de comprimidos.

10 Ejemplo 2. Evaluación de la Absorción de Agua para una Composición Representativa de la Invención

La absorción de agua para AEROPERL® 300 (sílice pirolítica), el Compuesto, y una muestra de AEROPERL® 300 (sílice pirolítica) cargada con un 50,0 % (p/p) del Compuesto se midió como se describe a continuación.

15 El compuesto de fórmula (I) se disolvió en etanol y esta solución se vertió en una muestra de sílice pirolítica que tenía un peso igual a la cantidad del compuesto de fórmula (I). La mezcla resultante se mezcló minuciosamente y el disolvente se evaporó para proporcionar el material de compuesto/AEROPERL® 300 (sílice pirolítica) usado para el estudio de absorción que sigue a continuación.

20 La higroscopia de las muestras se midió mediante sorción de vapor dinámica (DVS) en un instrumento Advantage-1 para DVS de Surface Measurement Systems (SMS, Allentown, PA). En un experimento de DVS, el aumento/disminución de la masa de una muestra se mide a diferentes niveles de humedad relativa (HR) a una temperatura constante. El instrumento consiste en una microbalanza con una bandeja que contiene la muestra (por lo general aproximadamente 5-10 mg de muestra) y una bandeja vacía como referencia, y un generador de vapor de agua para producir el nivel deseado de humedad relativa. Todos los experimentos se realizaron a una temperatura constante de 25 °C. Para todos los experimentos, las muestras se secaron inicialmente bajo un flujo continuo de nitrógeno seco durante 1 hora para establecer la masa seca m_0 . A continuación, la humedad relativa se aumentó a un 75 % y el aumento de la masa se registró a medida que las muestras absorbían agua. Todos los experimentos se realizaron hasta que se alcanzó el equilibrio en la masa a una humedad relativa de un 75 % (por lo general 10-25 horas).

30 Como se observa en la Figura 2, la higroscopia de AEROPERL® 300 (sílice pirolítica) y del Compuesto es significativamente más elevada que la higroscopia de la mezcla de compuesto/AEROPERL® 300 (sílice pirolítica). A una HR de un 75 %, el Compuesto y el Aeroperl absorbieron un 4,8 % y un 9,3 % (en eso) de agua, respectivamente. En las mismas condiciones, el Aeroperl cargado con el Compuesto absorbió solamente un 2,4 % de humedad.

Ejemplo 3. Evaluación de la Compresibilidad para una Composición Representativa de la Invención

40 La compresibilidad de una composición de la invención, una muestra de AEROPERL® 300 (sílice pirolítica) cargada con un 50,0 % (p/p) del Compuesto, se comparó con la compresibilidad de una composición similar que carecía del Compuesto. La compresibilidad se determinó usando una prensa hidráulica de laboratorio (Fred Carver, Inc., Wabash, IN, USA) con un solo conjunto de herramienta de borde biselado, de cara plana, redondo de 3/8 de pulgada. Las mezclas de polvo se comprimieron en elementos compactos que pesaban aproximadamente 300 mg y se comprimieron para formar comprimidos con fuerzas de compresión que variaban de 500 a 2000 lb de fuerza.

50 La masa compacta se determinó usando una balanza de carga superior (Sartorius, Göttingen, Alemania), el espesor compacto se determinó usando un micrómetro (Absolute Digimatic, Mitutoyo, Tokio, Japón), y la dureza compacta se determinó usando un medidor de dureza (VK 200, Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA). La resistencia a la tracción (MPa) se calculó a partir de los valores medios para diez elementos compactos usando la siguiente ecuación:

$$\text{Resistencia a la Tracción (MPa)} = \frac{2 \cdot H \cdot C}{\pi \cdot T \cdot D \cdot 1000}$$

En la que: H = dureza compacta en kp (kilopondios, 1 kp es igual a la fuerza de 1 kg)

55 C = $9,807 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{cm}^2$

T = espesor compacto en cm

D = diámetro compacto en cm

60 El compuesto de fórmula (I) se cargó sobre sílice pirolítica tal como se describe en el Ejemplo 1, y el material resultante se usó para el estudio de compresibilidad.

La compresibilidad la composición que contiene el Compuesto tenía una compresibilidad bastante superior con respecto a la composición que carecía del Compuesto (es decir, placebo) como se muestra en la Figura 3. La

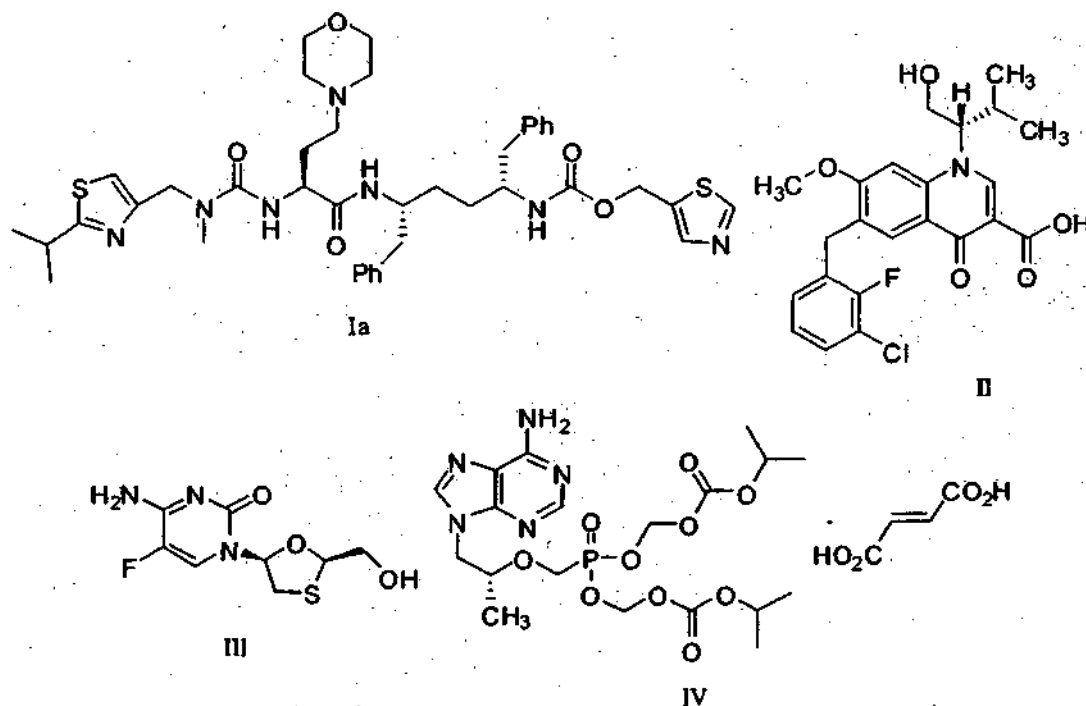
composición de placebo tenía una escasa compresibilidad como se indica mediante la baja resistencia a la tracción que varía de 0,6 a 1,2 MPa con respecto a la fuerza de compresión que varía de 500 a 2000 lb. Los comprimidos con baja resistencia a la tracción carecen de la resistencia interna necesaria para mantener la integridad del comprimido durante la fabricación del comprimido a gran escala y las posteriores etapas de manipulación tal como revestimiento con película del comprimido. La composición que contiene el Compuesto presentaba un aumento inesperado de la compresibilidad como se indica mediante el aumento de la resistencia a la tracción de 2,7 a 7,1 MPa con respecto a la fuerza de compresión que varía de 500 a 2000 lb. Este aumento notable en la resistencia a la tracción permite la obtención de una resistencia a la tracción del comprimido adecuada y el mantenimiento de la integridad del comprimido durante las operaciones de fabricación a gran escala.

Ejemplo 4. Preparación del Compuesto I en Aeroperl

A una solución del compuesto de fórmula (Ia) (60 g) en diclorometano (300 ml) se cargó Aeroperl (60 g) y la mezcla se agitó durante al menos 30 minutos. Después de este periodo, se cargó lentamente heptano (1,8 l) durante una hora. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora y los sólidos se aislaron por filtración. La fase de producto se lavó con heptano (500 ml). El producto sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El compuesto de fórmula (I) en Aeroperl (aproximadamente un 50 % en peso) se aisló en forma de un polvo de color blanco (112 g de producto, rendimiento de un 92,5 %).

Ejemplo 5. Formulaciones Representativas de la Invención

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas de la invención que comprenden compuestos de fórmulas Ia, II, III, e IV.



25

Componentes	75 mg de la Formulación del Compuesto de Fórmula Ia		100 mg de la Formulación del Compuesto de Fórmula Ia	
	% en p/p	mg/comprimido	% en p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	16,5	200,0	15,5	200,0
Sal de Fórmula IV	24,7	300,0	23,3	300,0
Compuesto de Fórmula II	12,4	150,0	11,7	150,0
Compuesto de Fórmula Ia	6,2	75,0	7,8	100,0

Dióxido de Silicio Coloidal	7,1	86,3	8,9	115,0
Monohidrato de Lactosa	0,9	10,9	0,8	10,9
Celulosa Microcristalina	20,9	253,8	20,9	269,0
Hidroxipropil Celulosa	0,6	7,5	0,6	7,5
Hidroxipropil Celulosa	0,4	4,5	0,5	6,0
Lauril Sulfato Sódico	0,9	11,3	0,9	11,3
Croscarmelosa Sódica	7,7	93,1	7,5	96,8
Estearato de Magnesio	1,7	20,1	1,6	20,9
Total	100	1212	100	1287

Ejemplo 6. Formulaciones Representativas de la Invención

5 Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas de la invención que comprenden compuestos de fórmulas Ia, II, III, e IV.

Componentes	150 mg de la Formulación del Compuesto de Fórmula Ia	
	% en p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	13,9	200,0
Sal de Fórmula IV	20,9	300,0
Compuesto de Fórmula II	10,4	150,0
Compuesto de Fórmula Ia	10,4	150,0
Dióxido de Silicio Coloidal	12,0	172,5
Monohidrato de Lactosa	0,8	10,9
Celulosa Microcristalina	20,8	299,5
Hidroxipropil Celulosa	0,5	7,5
Hidroxipropil Celulosa	0,6	9,0
Lauril Sulfato Sódico	0,8	11,3
Croscarmelosa Sódica	7,3	104,3
Estearato de Magnesio	1,6	22,4
Total	100	1437

Ejemplo 7. Composiciones Representativas de la Invención

10 En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia) y un compuesto de fórmula (II), y una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tiene un diámetro medio de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g, en la que la proporción del compuesto de fórmula (Ia) con respecto al compuesto de fórmula (II) es de 1 ± 0,5 en peso.

15

Ejemplo 8. Composiciones Representativas de la Invención

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula Ia; 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula III; y 300 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula IV.

Ejemplo 9. Preparación de una Formulación de Comprimido Representativa de la Invención

El procedimiento de fabricación de un comprimido de combinación de dosis fija que contiene los compuestos de las Fórmulas Ia, II, III e IV incluye las siguientes etapas: 1) granulación en lecho fluido y secado del compuesto de Fórmula II, 2) granulación con alto cizallamiento y secado en el lecho fluido del compuesto de Fórmula Ia, 3) granulación en seco del compuesto de Fórmula III y granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 4) molienda de la granulación en seco del compuesto de Fórmula III y molienda de la granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 5) mezcla del compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV, 6) mezcla del compuesto de Fórmula Ia y el compuesto de Fórmula II, 7) compresión de la bicapa con una capa que consiste en la mezcla de los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II y la otra capa que consiste en la mezcla de los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV para formar un comprimido, 8) revestimiento del comprimido y 9) envasado del comprimido revestido. El compuesto de fórmula (Ia) se cargó sobre sílice pirofórica en la etapa 2) mencionada anteriormente usando el proceso de granulación con alto cizallamiento disecado en el lecho fluido que se describe en el Ejemplo 1.

El control del peso en el proceso para un comprimido bicapa era superior en comparación con una configuración de comprimido de tres capas. El control de peso de la bicapa para la capa que contiene los compuestos de Fórmula Ia y de Fórmula II estaba entre un 100,2 % y un 100,8 % del peso medio de la capa diana. Los pesos medios para el comprimido total estaban entre un 99,5 % y un 100,7 % del comprimido diana medio. El valor de la desviación estándar relativa (RSD) para la capa que contiene los compuestos de Fórmula Ia y de Fórmula II estaba entre un 1,4 % y un 2,2 %, mientras que la RSD para el comprimido total estaba entre un 0,7 % y un 1,2 %. Estos valores de RSD bajos indican una variabilidad de peso muy baja durante el proceso de compresión del comprimido bicapa. La friabilidad al comienzo y al final del proceso de compresión era de un 0,0 %. No se observaron comprimidos troceados, protegidos, o rotos durante la compresión de la bicapa.

Ejemplo 10. Preparación de una Composición Representativa de la Invención

Una composición representativa de la invención que tiene dióxido de silicio como el vehículo sólido se preparó como se describe a continuación.

1. Pesar 7.7 g de solución de compuesto (en etanol) y los excipientes: 3,83 g de dióxido de silicio, 2,03 g de celulosa microcristalina, 0,2 g de hidroxipropil celulosa, 0,5 g de croscarmelosa sódica, y 0,1 g de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto basándose en la concentración de la solución y contenido de impurezas con una reducción simultánea en el peso de celulosa microcristalina.
2. Añadir dióxido de silicio (syloid 244) a un mortero y verter la solución del compuesto en el dióxido de silicio durante 1-2 minutos a la vez que se mezcla el polvo con la mano de mortero.
3. Mezclar durante un periodo adicional de 2 minutos hasta distribuir uniformemente la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio.
4. Añadir celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa y croscarmelosa sódica al mortero y mezclar durante 1 minuto.
5. Granular en húmedo la mezcla combinada. Añadir agua purificada a la vez que se mezcla con la mano de mortero para formar una granulación adecuada (aproximadamente 7,5 g de agua).
6. Pasar la granulación húmeda a través de un tamiz para desaglomerar cualquier conglomerado grande.
7. Transferir la granulación húmeda a una secadora de estante y secar los gránulos a 50 °C. Secar los gránulos hasta un contenido de humedad no superior a un 1,0 % como se determina mediante la pérdida en el secado (LOD).
8. Pasar la granulación seca a través de un tamiz.
9. Añadir la granulación seca, molida a una mezcladora de volteo adecuadamente dimensionada.
10. Añadir estearato de magnesio a la granulación seca molida y mezclar durante 1 minuto para producir la mezcla de polvo final.
11. Comprimir la mezcla de polvo final en comprimidos usando una prensa de comprimidos.

También se prepararon composiciones representativas adicionales de la invención usando un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente, excepto por la sustitución del dióxido de silicio usado en la misma con talco, Aerosil 200, o Aerosil 200 VV.

Ejemplo 11. Preparación de una Composición Representativa de la Invención

Una composición representativa de la invención se preparó como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 4.

1. Pesar 74,4 g del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes: 20,1 g de celulosa microcristalina, 5,02 g de croscarmelosa sódica, y 0,5 g de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto basándose en el % de carga de compuesto sobre sílice y contenido de impurezas con una reducción simultánea en el peso de celulosa microcristalina.
2. Añadir el compuesto I en Aeroperl, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica a una mezcladora. Mezclar durante 5 minutos.
3. Añadir estearato de magnesio y mezclar durante 3 minutos.
4. Granular en seco la mezcla usando compactador de rodillos. Usar los siguientes parámetros: hueco = 1,5 mm, fuerza de 3,0 kN y tamaño del tamiz de 0,8 mm
5. Pasar la granulación a través de un molino o tamiz para romper gránulos más grandes.
6. Comprimir la mezcla de polvo final en comprimidos usando una prensa de comprimidos.

Ejemplo 12. Preparación de un Composición Representativa de la Invención

Una composición representativa de la invención se puede preparar como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 5. Pesar 40,9 g del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes: 15,8 g de celulosa microcristalina, 3,0 g de croscarmelosa sódica, y 0,3 g de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto basándose en el % de carga de compuesto sobre sílice a y contenido de impurezas con una reducción simultánea en el peso de celulosa microcristalina.

1. Añadir el compuesto I en Aeroperl, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica a una mezcladora. Mezcla durante 5 minutos.
2. Añadir estearato de magnesio y mezclar durante 3 minutos.
3. Comprimir la mezcla de polvo final en comprimidos usando una prensa de comprimidos.

Ejemplo 13. Formulaciones Representativas de la Invención

Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

<u>Comprimido 1</u>	mg/comprimido
Compuesto X	10,0
Dióxido de Silicio (AEROPERL® 300 (sílice pirolítica)	115,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	151,0
Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)	6,0
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	15,0
Estearato de magnesio (Hyqual)	<u>3,0</u>
	300,0

<u>Comprimido 2</u>	mg/comprimido
Compuesto X	25,0
Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice pirolítica)	115,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	136,0
Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)	6,0
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	15,0
Estearato de magnesio (Hyqual)	<u>3,0</u>
	300,0

<u>Comprimido 3</u>	mg/comprimido
Compuesto X	100,0
Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice pirolítica)	115
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	61,0
Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)	6,0

ES 2 553 897 T3

Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	15,0
Estearato de magnesio (Hyqual)	<u>3,0</u>
	300,0
Comprimido 4	mg/comprimido
Compuesto X	150,0
Dióxido de Silicio (por ejemplo, Syloid 244)	172,5
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	91,5
Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)	9,0
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	22,5
Estearato de magnesio (Hyqual)	<u>4,5</u>
	450,0

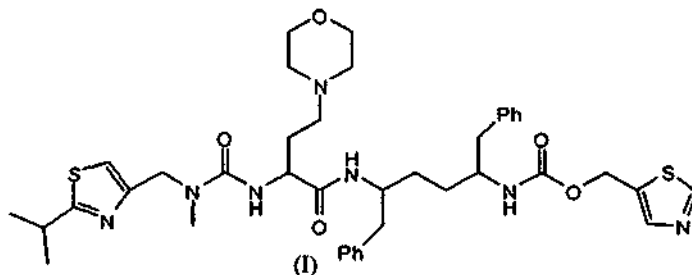
Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una pluralidad de partículas de vehículo sólido cada una de las cuales comprende dióxido de silicio y cada una de las cuales tiene una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I):

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas de vehículo sólido.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que las partículas de dióxido de silicio tienen un diámetro medio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g.

10

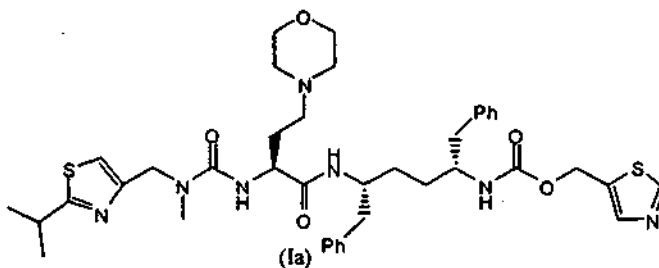
3. La composición de la reivindicación 2, en la que las partículas de dióxido de silicio son sílice pirolítica hidrófila.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a las partículas de vehículo sólido es de un 50 % ± 10 %.

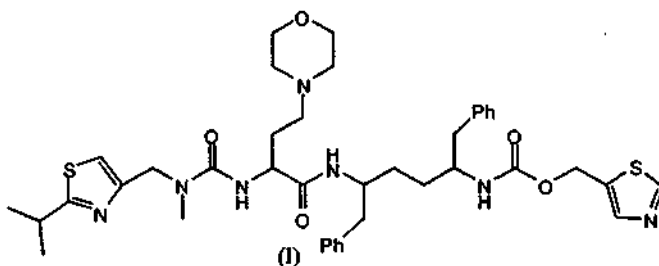
15

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida de un 99 ± 1 %:

20



6. Un método que comprende la combinación del compuesto de fórmula (I):

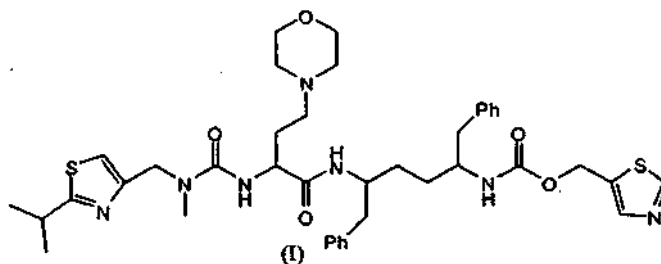


25

un disolvente adecuado y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, cada una de las cuales comprende dióxido de silicio, para proporcionar una mezcla.

30

7. Un comprimido que comprende: 1) un compuesto de fórmula (I):



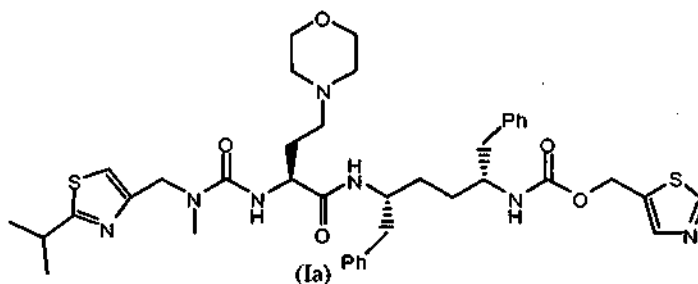
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) una pluralidad de partículas de vehículo sólido cada una de las cuales comprende dióxido de silicio.

8. El comprimido de la reivindicación 7, en el que la pluralidad de partículas de vehículo sólido comprende una pluralidad de partículas de sílice, cada una de las cuales tiene superficie y poros, y que tienen un diámetro medio de partícula de 10 a 120 μm y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g .

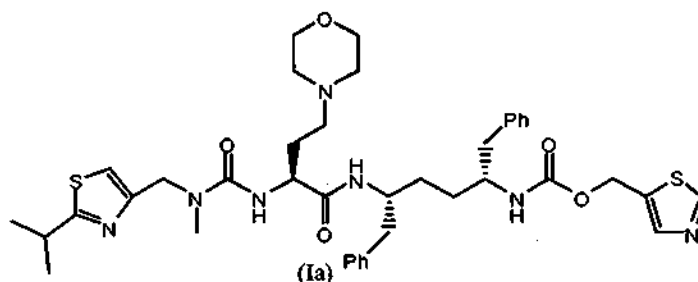
9. El comprimido de las reivindicaciones 7 u 8, que comprende adicionalmente otro agente terapéutico.

10. El comprimido de la reivindicación 7 que comprende adicionalmente 3) celulosa microcristalina; 4) hidroxipropil celulosa; 5) croscarmelosa sódica; y 6) estearato de magnesio.

11. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración del estereoisómero de fórmula (Ia) enriquecida de un $99 \pm 1\%$:



12. Una composición farmacéutica que comprende una combinación cuaternaria del compuesto de fórmula (Ia)/fumarato disoproxilo de tenofovir/emtricitabina/elvitegravir y una pluralidad de partículas de vehículo sólido, cada una de las cuales comprende dióxido de silicio, en la que el compuesto de fórmula (Ia) es:



13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que las partículas de dióxido de silicio tienen un diámetro medio de partícula de 10 a 120 μm y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g .

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que las partículas de dióxido de silicio son sílice pirolítica hidrófila.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en la que las partículas de dióxido de silicio tienen un diámetro medio de grano de 20-40 μm .

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que las partículas de dióxido de silicio tienen un área superficial BET de al menos 150 m²/g.
- 5 17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en la que el compuesto de fórmula (Ia) está revestido en los poros y en la superficie de las partículas de dióxido de silicio.
18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en la que la proporción del peso del compuesto de fórmula (Ia) con respecto al peso de las partículas de dióxido de silicio es de un $1 \pm 0,05$ %.
- 10 19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 13-18, que está formulada como un comprimido.
20. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-19 para uso en
15 terapia médica.
21. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-19 para uso en
20 el tratamiento de infecciones víricas.
22. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 21, o el comprimido para uso de acuerdo con la reivindicación 21 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la infección vírica es VIH.

Fig. 1

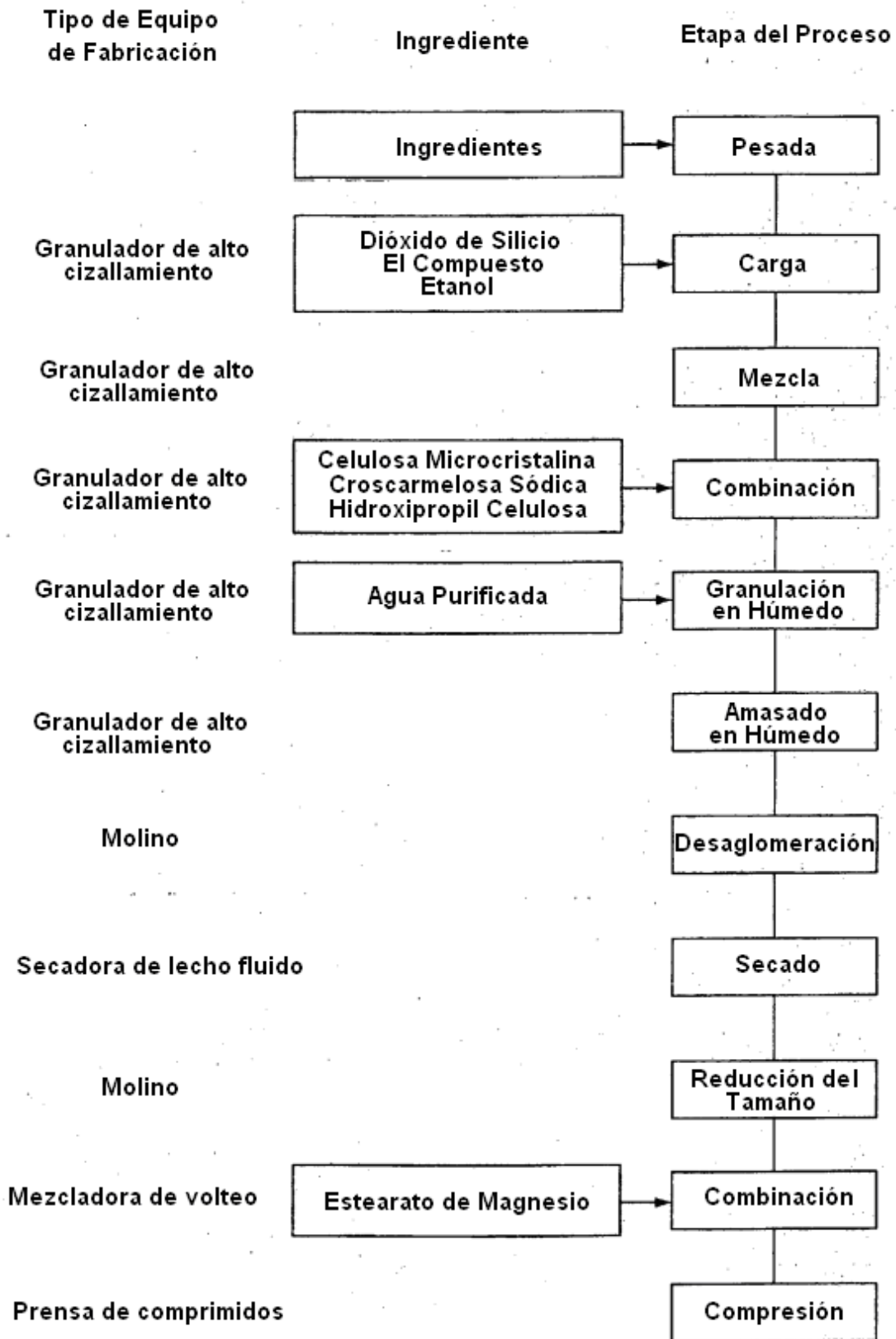


Fig. 2

Absorción de Agua a un 75% de HR

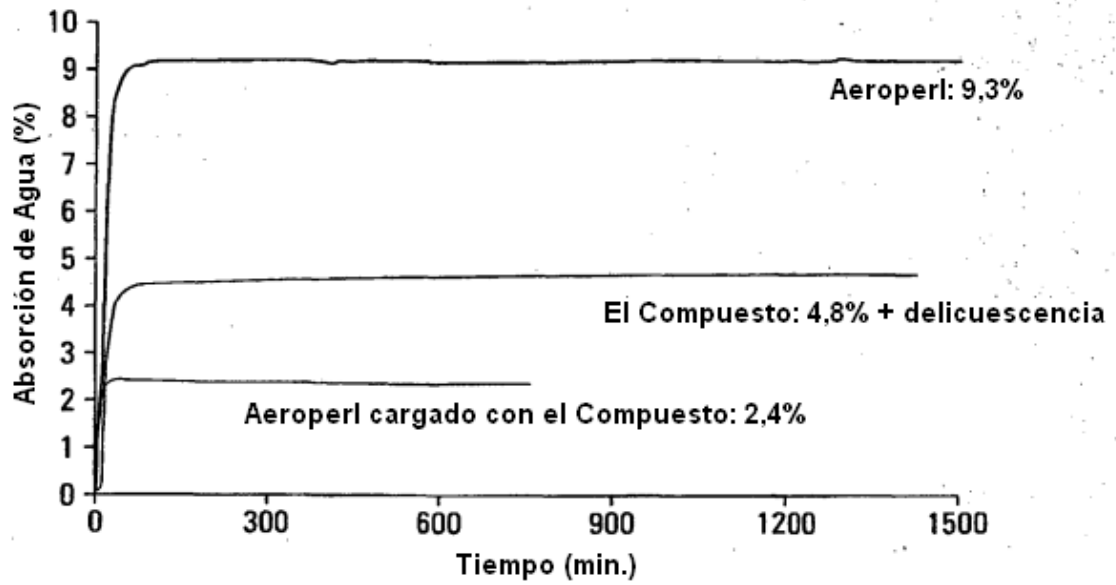


Fig. 3

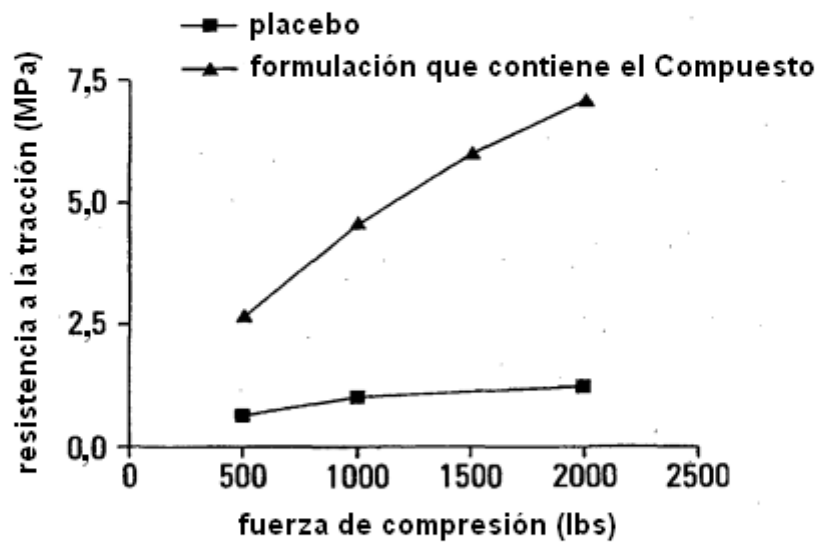


Fig. 4

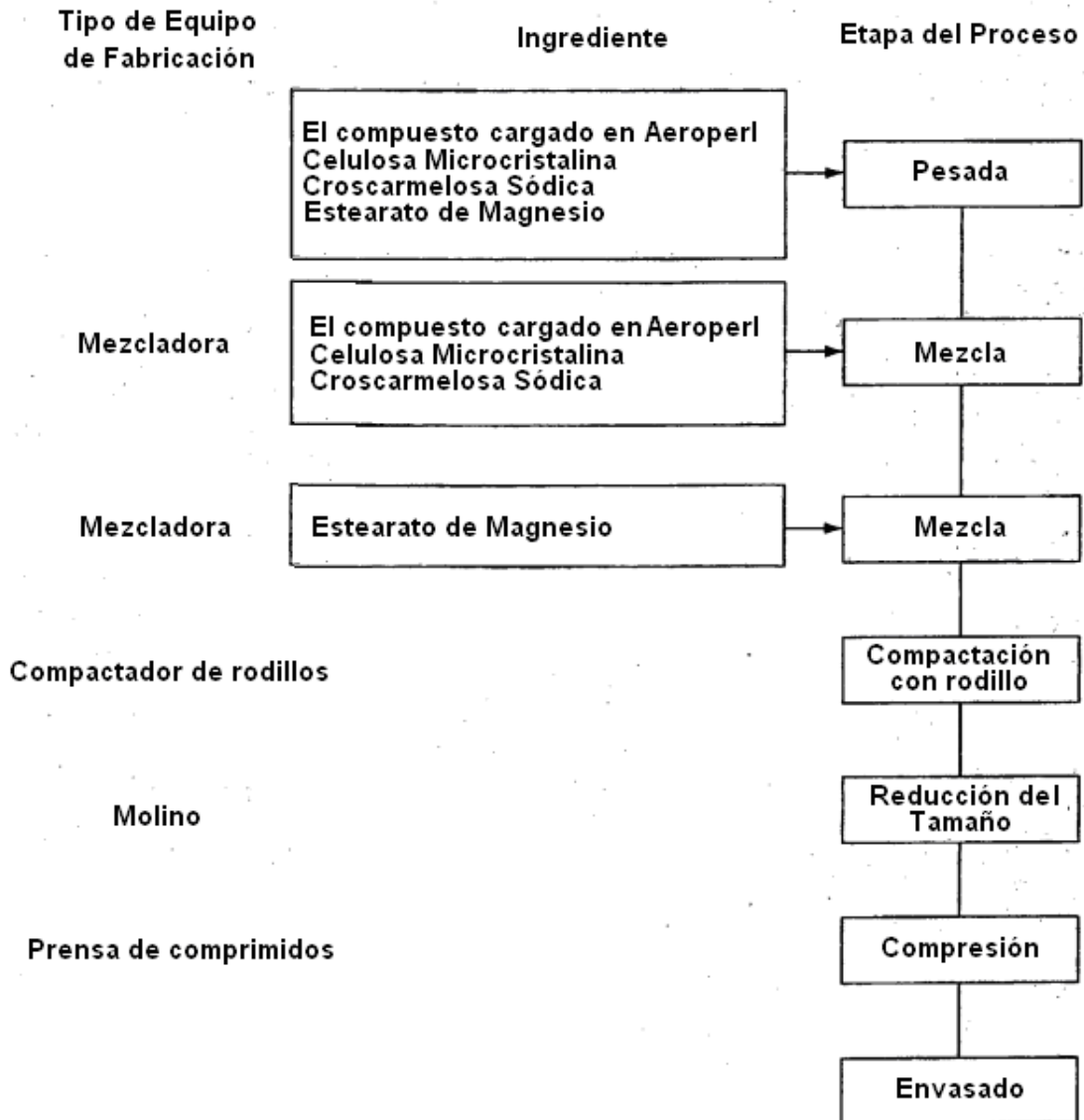


Fig. 5

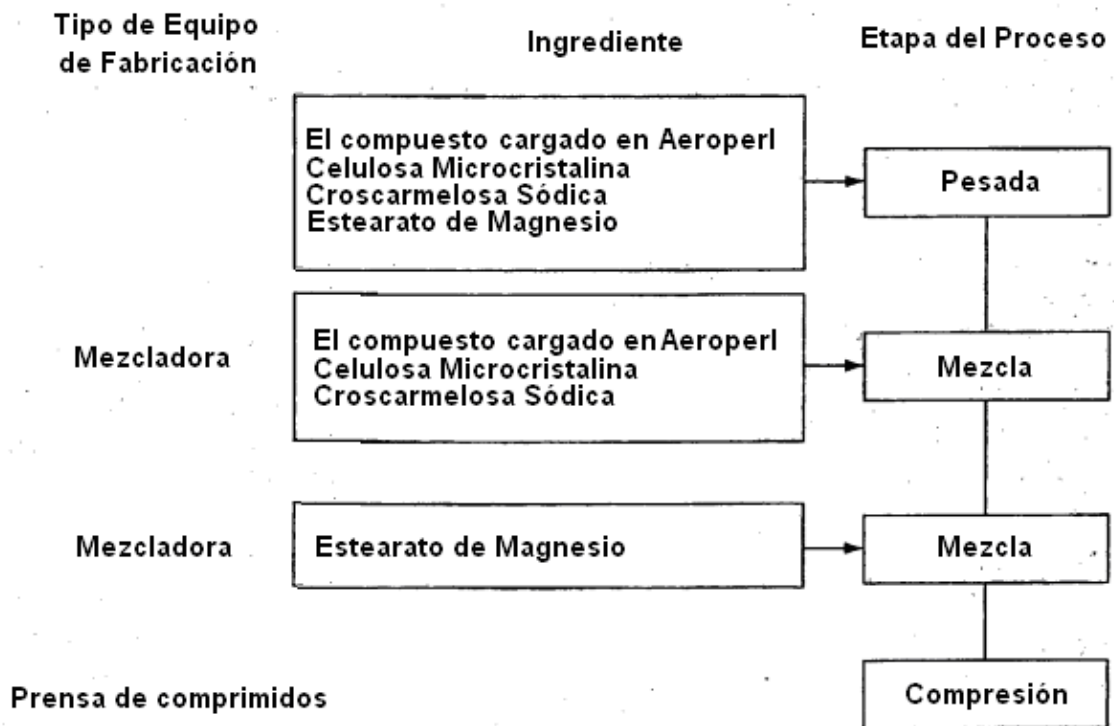


Fig. 6

